

Année 1956

N°

895

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

MATET Serge

Né le 1er Août 1922 à SAINT-CHINIAN (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le :

ACCIDENTS DU TRAITEMENT
ANTICOAGULANT AU COURS DES
AFFECTIONS CORONARIENNES

Président de Thèse : Professeur M. MOUQUIN

Editions A.G.E.M.P.

Nom du candidat : M A T E T

Prénom : Serge

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

MATET, Serge
Accidents du traitement
anticoagulant au cours
des affections corona-
riennes.
PARIS Dact. In 4° 24p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

MATET, Serge
Accidents du traitement
anticoagulant au cours
des affections corona-
riennes.
PARIS Dact. In 4° 24p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

MATET, Serge
Accidents du traitement
anticoagulant au cours
des affections corona-
riennes.
PARIS Dact. In 4° 24p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

MATET, Serge
Accidents du traitement
anticoagulant au cours
des affections corona-
riennes.
PARIS Dact. In 4° 24p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

Année 1956

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

MATET Serge

Né le 1er Août 1922 à SAINT-CHINIAN (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le :

ACCIDENTS DU TRAITEMENT
ANTICOAGULANT AU COURS DES
AFFECTIONS CORONARIENNES

Président de Thèse : Professeur M. MOUQUIN

Editions A.G.E.M.P.



DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MCCQUET, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut*).

ASSEESSEUR Jean VERNE.

I -- PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)	
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)	
Bactériologie	N...	
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie Médicale	VERNE (J.)	
Cancérologie médicale et sociale	N...	
Carcinologie	OBERLING (C.)	
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)	
Cliniques	{ Hôtel Dieu	BROCQ (P.)
	{ Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	{ Salpêtrière	N...
	{ Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE & AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DECOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)	
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)	
Cliniques Médicales	{ Hôtel Dieu	N...
	{ Bichat	N...
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)	
Cliniques Obstétricales	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	{ Baudelocque	N...
	{ Port-Royal	LACOMIE (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires ..	RICHET (C.)	
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER	

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDLIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	DELMAS (A.), pr.s.ch., DUBREYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) pr.s.ch., BUSSER (F.), GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.) MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N...
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CLETAIGNE (P.) CONTE (M.), DONART (A.), LAHOTTE (M.), LAROCHÉ (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PERRAULT (H.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAT (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N...
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N..., N...
Pharmacologie	CHEYROL (J.), pr.s. ch. LEVY (Melb J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. FARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Physique Médicale	DJOURNO (A.), pr.S.ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	N...
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N...
Stomatologie	CHAPUT (Pme A.), CERNEA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.), HUGUIER (J.), LEGER (L.), PADOVANI (P.p), PATEL (J.), ROUX (M.); RUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BROUET (G.), N..., DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), LAYER (P.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELLAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur MOUQUIN

Médecin des Hopitaux

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre respectueuse reconnaissance.

A la mémoire de mon grand-père et de
mon arrière grand-père,
Médecins de campagne,

A mon Père,
que son dévouement pour celui qui souffre
me serve d'exemple,

A ma Mère,
bien faible témoignage de ma profonde
affection,

A mon Frère,
qui m'a souvent aidé de ses conseils,

A ma Soeur,

A ma famille,

A mes amis.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hopitaux de Paris.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur NORY

Ancien Interne des Hopitaux de Paris

Ancien Chef de clinique à la Faculté

de Médecine de Paris,

Avec ma sympathie déférente et
profondément reconnaissante.

A Messieurs les Docteurs

du Centre Hospitalier Régional d'Orléans

Avec ma gratitude pour
leur enseignement.

INTRODUCTION

Les affections coronariennes ont vu leur évolution modifiée depuis l'avènement des substances anticoagulantes largement utilisées ces quelques dix dernières années. Mais cette amélioration de pronostic ne porte pas tant sur la gravité de l'affection elle-même que sur la diminution du nombre de ses complications. Malheureusement, comme toute médication d'un maniement difficile, la médication anticoagulante est parfois une arme à double tranchant et présente dans certains cas de réels dangers. Est-ce à dire qu'il nous faut la regarder comme une médication dangereuse, donc d'exception ? Loin de nous cette pensée. Nombre de malades ont dû leur salut à son utilisation. Mais nous voudrions attirer l'attention des thérapeutes, particulièrement des médecins praticiens, sur le fait que ce n'est pas une médication inoffensive à utiliser n'importe quand, sans être certain, dans la mesure du possible, que le malade en pourra tirer profit, et surtout sans avoir sous la main un laboratoire sûr pour avoir la possibilité de suivre les effets du traitement par des examens biologiques nombreux et répétés. En effet depuis leur mise à notre disposition les anticoagulants comptent à leur actif de nombreux accidents, la plupart bénins, d'autres plus graves, quelques uns enfin mortels.

Au cours de ce travail, après avoir envisagé les affections coronariennes justiciables du traitement anticoagulant et les médications utilisées, nous étudierons les différents accidents et plus particulièrement les accidents de choc bien souvent dramatiques. Nous chercherons ensuite le mécanisme de ces accidents et indiquerons pour terminer la manière de les traiter ou de les éviter.

LES INDICATIONS CORONARIENNES DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

L'INFARCTUS DU MYOCARDE

C'est là certainement que les anticoagulants trouvent leur meilleure indication et pourtant rien n'est moins controversé actuellement que leur utilisation dans cet accident aigu. Tout le monde est loin d'être d'accord sur l'opportunité et même l'efficacité de cette thérapeutique ici. Certains comme BROUSTET, Froment, Gonin, mettent systématiquement tous les infarctus du myocarde au traitement anticoagulant. D'autres tels Russek et Zohman estiment que ce n'est ni utile ni souhaitable. Schnur de son côté est d'avis que cette thérapeutique n'a pas modifié l'évolution des infarctus qu'il a étudiés. Ces positions extrêmes sont critiquables et il nous semble plus sage d'adopter une opinion moins catégorique.

En effet, comme l'ont montré Beaumont et Lenègre, la coagulabilité du sang au cours de l'infarctus du myocarde évolue dans la plupart des cas en trois phases :

- une première phase, constante, d'hypercoagulabilité précoce durant en moyenne 24 heures,
- une deuxième phase d'hypocoagulabilité secondaire non retrouvée dans tous les cas, et qui débute vers la 24ème ou la 48ème heure, pour durer de cinq à quinze jours, en passant par un maximum entre les deuxième et cinquième jours,
- une troisième phase d'hypercoagulabilité tardive, celle-là constante, apparaissant entre le cinquième et le quinzième jour après le début, pour durer de quelques semaines à plusieurs mois, mais qui est d'ordinaire de trois à six semaines.

A la lumière de cette étude, il semble donc logique de faire dès le début un traitement anticoagulant, de le cesser ensuite pour ne le reprendre que lorsque le sang est en hypercoagulabilité tardive. Et l'on aura d'ailleurs avantage à commencer par l'éparine qui, à son action anticoagulante immédiate ajoute un effet antalgique.

D'ailleurs les statistiques que nous ne pouvons suspecter permettent de juger des effets du traitement anticoagulant.

Lenègre et ses collaborateurs, sur 71 infarctus traités et 96 non traités, ont vu les complications thrombo-emboliques passer de 22,8 à 2,8 %, et la mortalité de 37,4 à 9,8 %.

Schilling comparant 60 cas traités et 60 cas non traités donne une mortalité réduite de 40 à 16,7 %, des complications thrombo-emboliques réduites de 25 à 5 %, une mortalité par complications thrombo-emboliques réduite de 18,3 à 3,3 %.

Wright enfin, sur une série de 400 cas traités et 400 cas non traités, observe une mortalité réduite de 23 à 13 %, des complications thrombo-emboliques réduites de 19 à 9 %, et une mortalité par complications thrombo-emboliques réduite de 18,3 à 3,3 % dans la série traitée.

Ces quelques chiffres obligent à reconnaître l'action favorable des anticoagulants dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

Certains facteurs nous feront mettre en route systématiquement le traitement anticoagulant : l'âge important du sujet, la notion de phlébite antérieure, la gravité de l'infarctus, un infarctus survenant chez un malade ayant déjà présenté un ou plusieurs accidents semblables.

Dans tous les autres cas, seule la réponse des tests biologiques dictera notre ligne de conduite.

POUSSEE ANGINEUSE - INFARCTUS MYOCARDIQUE MENACANT

Les poussées angineuses sont peut-être justiciables du traitement anticoagulant.

Certains auteurs, tels que Nichol et Fasset ont eu des améliorations du syndrome angineux par le traitement.

La prévention de l'infarctus est diversement considérée suivant les auteurs.

Pour Cotleve et Vorzimer, Reich et Eisenmenger, elle est nulle. Pour Nichol et Borg ce traitement a entraîné un effet favorable.

Il semble donc qu'on ne puisse affirmer l'efficacité du traitement dans la prévention de l'infarctus ni sur les poussées angineuses.

ANGOR SIMPLE

Ici l'intérêt des anticoagulants n'est pas encore bien établi. Cependant l'étude de la crase sanguine a amené Lenègre et ses collaborateurs à partager les malades atteints d'angine

de poitrine en deux groupes selon la coagulabilité du sang. Les uns qui ont un angor d'effort fixé sont isocoagulables et donc le traitement anticoagulant est sans effet. Les autres présentant un angor récemment évolutif dont les caractères cliniques et électriques font penser à l'imminence d'un infarctus et qui sont hypercoagulables. Dans plus de la moitié des cas de ce groupe le traitement anticoagulant se montra efficace en supprimant les crises douloureuses, l'autre moitié des malades vit diminuer le nombre et l'intensité de ses crises.

TRAITEMENT AU LONG COURS DANS LES CORONARITES

Ce traitement est proposé dans la prévention des infarctus. FOLEY et WRIGHT ont obtenu des résultats satisfaisants par des traitements de plusieurs années chez des angineux ayant eu antérieurement un ou plusieurs infarctus du myocarde. De leur côté, NICHOL et BOCHNER ont publié en 1954 l'étude de 1.100 malades traités pendant une durée variable de six mois à huit ans :

- 30 % avaient abandonné le traitement,
- 16 % étaient décédés et l'autopsie n'avait montré que rarement une thrombose coronarienne récente,
- 54 % continuaient le traitement et l'angor avait régressé chez la plupart d'entre eux.

500 autres malades qui n'avaient pas reçu le traitement anticoagulant, et que l'on pouvait donc considérer comme témoins, attestèrent l'action très favorable de ce traitement à long terme chez les angineux.

PRODUITS ANTICOAGULANTS

Il existe deux types d'anticoagulants différents par leur mode d'action :

- Hépariné et héparinoïdes de synthèse,
- Coumarine et dérivés.

L'Héparine est le plus ancien anticoagulant connu. Produite par l'organisme, elle est présente dans tous les tissus. C'est un polysaccharide à poids moléculaire élevé, dont on ne connaît encore qu'imparfaitement la structure chimique.

L'Héparine exerce une action double : antithrombique et antithromboplastique. Elle empêche l'action de la thrombine sur le fibrinogène en présence d'un co-facteur "l'albumon X" de Quick ; d'autre part, elle diminue l'action accélératrice de la thromboplastine sur la prothrombine, également en présence d'un co-facteur. Elle allonge le Temps de Quick. Elle a par ailleurs une action sur les plaquettes qu'elle empêche de s'agglutiner.

C'est un anticoagulant physiologique complet, actif in vitro et in vivo. Son action est rapide mais de courte durée, maxima au bout de 30 minutes, ne dépassant pas quatre heures pour une dose de 100 mgrs.

Le mode d'introduction le plus rationnel est sans conteste la voie intraveineuse en perfusion continue, à la dose de 250 à 600 mgrs par 24 heures. Cette méthode présente l'avantage sur les injections intraveineuses discontinues faites 4 à 6 fois par jour, d'éviter les vagues successives d'hypercoagulabilité réactionnelle. Quant aux voies intra-musculaires et sous-cutanées, elles présentent non seulement l'inconvénient de provoquer des hématomes, mais encore celui de la variabilité dans la résorption du produit, même avec le mélange POLYVINYLPYRROLIDONE-HEPARINE prôné par certains.

Les Héparinoïdes de synthèse. Ce sont des produits synthétiques de structure analogue à celle de l'Héparine, et dont le mode d'action est comparable. On connaît :

- Le Tréburon (esters sulfuriques dérivés des acides pectiques) 3 à 4 fois moins actif que l'Héparine, pouvant être utilisé par voie intra-musculaire, mais dont la toxicité n'est pas négligeable.

- Le Thrombocid bien toléré, mais 2 fois moins actif que l'Héparine, d'action rapide et fugace, utilisé avec succès en Allemagne.

- Le sulfate de Dextran ou Dextrarine, polymère synthétique du glucose, qui possède une activité héparinique et est dépourvu d'effet toxique à condition que le poids moléculaire soit aux environs de 7 000. Son utilisation est toute récente.

La Dicoumarine n'est plus utilisée en raison des accidents hémorragiques qu'elle entraînait, parfois même plusieurs jours après son emploi. Par contre on utilise ses dérivés :

L'Ester éthylique de l'acide monoc-dioxycoumarinyl-acétique
ou Tromexan, le plus utilisé actuellement et

Le Phényl-indane-dione ou Pindione

Ces deux produits actifs par voie buccale, s'opposent à la synthèse hépatique de la prothrombine, allongeant par conséquent le Temps de Quick. Ils sont dépourvus d'action anticoagulante in vitro ce qui les différencie de l'Héparine qui, elle, agit aussi bien in vitro que in vivo.

Ces dérivés ont une action retardée. Le Tromexan a un effet maximum entre les 12ème et 24ème heure après son absorption et son action s'éteint entre la 24ème et la 48ème heure. Sa posologie est de l'ordre de 1 200 mgrs le premier jour, puis de 300 à 900 mgrs en moyenne ensuite selon le taux de prothrombine obtenu. Le Phényl-indane-dione a une action plus rapide, maxima vers la 18ème heure et est utilisé à la dose moyenne de 10 à 20 mgrs par kilo de poids.

Parlons enfin du dernier-né de la série coumarinique le 23 350 Geigy ou Sintrom, actif à très faible dose, très peu toxique et totalement insipide. La dose d'attaque est de 20 mgrs au maximum le premier jour, 16 mgrs le second jour. Son action porte sur la proconvertine, la prothrombine et le facteur X de Kollier. Comme pour les dérivés de la dicoumarine, son antidote est la vitamine K 1. Ce produit présentant des avantages sur le Tromexan devrait connaître un grand avenir thérapeutique.

LES ACCIDENTS

L'action des anticoagulants laisse facilement prévoir que les hémorragies arrivent au premier rang des accidents quant à leur fréquence. Hâtons-nous de préciser que ce sont les plus bénins. D'autre part nous savons que, à l'hypocoagulabilité produite par les anticoagulants, succède une phase d'hypercoagulabilité où une autre variété d'accidents qui semble de prime abord paradoxale, les réactions d'hypercoagulabilité réactionnelle. Enfin, après avoir vu les accidents d'insuffisance rénale, rares, et toxiques, fréquents avec les héparinoïdes de synthèse, nous étudierons les chocs déclenchés par la seule héparine lors de son introduction dans l'organisme qui pour être très rares, n'en sont pas moins extrêmement graves, puisqu'ils se soldent parfois par la mort. Dans la littérature française, nous avons pu retrouver huit cas de mort par choc auquel nous avons le triste privilège d'ajouter un cas personnel.

LES HÉMORRAGIES

L'Héparine étant très rapidement éliminée et détruite dans l'organisme, les hémorragies qu'elle déclenche ne présentent généralement aucun caractère de gravité. Elles surviennent lorsque le taux de Prothrombine descend au-dessous de 5 à 10 %, et sont précédées la plupart du temps par des hémorragies microscopiques. Ce sont des hématuries le plus souvent accompagnées de douleurs lombaires fréquentes, ce qui permet de les déceler. Les hémorragies importantes sont très rares et on ne les observe que lorsque le malade présente une plaie opératoire récente, datant de moins de 48 heures ou une cause locale telle qu'une lésion de grattage, traumatisme musculaire ou articulaire. Il suffit de réduire les doses ou d'injecter du sulfate de protamine pour voir cesser ces hémorragies.

Mais dans certains cas les hémorragies peuvent revêtir la plus haute gravité. C'est ce qu'il nous a été donné d'observer chez un de nos malades porteur d'un infarctus du myocarde et traité par Héparine. Il fit brusquement la nuit, en quelques instants une hématomélie foudroyante au-dessus de toute ressource thérapeutique et l'injection de sulfate de Protamine se montra sans effet. La vérification anatomique révéla un ulcère gastrique qui ne s'était jamais manifesté cliniquement, donc ignoré du sujet lui-même.

Tout autres sont les hémorragies de la Dicoumarine et de ses dérivés, lesquelles constituent le gros danger de cette médication anticoagulante. Elles sont le plus souvent d'origine intestinale : la plus précoce étant, en général, l'hématurie qui est décelée par l'examen du culot urinaire. La suspension du traitement pendant 24 heures dès son apparition suffit pour la combattre ; on peut ensuite reprendre le traitement avec une

posologie inférieure. Les hémorragies gastriques ou intestinales surviennent chez des sujets présentant une lésion préexistante : ulcère, cancer, hémorroïdes, colite, etc... Leur abondance peut nécessiter un traitement d'urgence. On a également signalé des hémothorax, hémopéricardes, hémoptysies, métrorragies, des hémorragies cérébrales ou méningées, dont la gravité est extrême, des épanchements hémorragiques dans la loge péri-rénale. Les hématomes ou hémarthroses, généralement consécutifs à un traumatisme, sont le plus souvent bénins, quoiqu'ils nécessitent parfois des ponctions répétées et évoluent de temps en temps vers la suppuration.

Les hémorragies cutanées ou muqueuses sont bénignes : gingivorragies, épistaxis, purpura ... Elles sont favorisées par des lésions des téguments ou des muqueuses.

Au cours du traitement de 71 infarctus du myocarde par les anticoagulants, LENEGRÉ et ses collaborateurs ont enregistré 7 accidents hémorragiques :

- 5 hématuries dont 3 microscopiques et 2 abondantes, prolongées durant 12 à 36 heures, avec douleurs lombaires,

- 2 hématomes importants de la fesse après injection d'ammimophylline.

La réduction simple des doses dans 5 cas, la suspension du traitement pendant 12 à 24 heures dans 2 cas, suffirent à enrayer le saignement sans l'aide de transfusion ni de Vitamine K.

En somme il y a eu un malade sur dix qui fit un accident hémorragique. C'est dire la fréquence de ces accidents mais également leur relative bénignité puisque dans 5 cas sur 7, il a suffi de diminuer la posologie pour faire cesser l'hémorragie.

Ces accidents de la dicoumarine et de ses dérivés se caractérisent par leur survenue tardive par rapport à l'insitution du traitement et par leur persistance après son arrêt, tant que le produit n'est pas complètement éliminé de l'organisme.

LES ACCIDENTS D'HYPERTCOAGULABILITE REACTIONNELLE.

Ces accidents, beaucoup plus rares que les hémorragies sont rapportés par la plupart des auteurs au cours des traitements hépariniques. C'est une extension de la thrombose ou une nouvelle thrombose qui la manifeste. Elle n'a parfois pas de manifestation clinique et sa réalité n'est décelée que par les tests de laboratoire.

Cette hypercoagulabilité réactionnelle peut s'observer dans deux circonstances :

- les doses d'héparine insuffisantes entraînent une perturbation de la crase sanguine et peuvent donner lieu à des réactions d'hypercoagulabilité secondaire comme l'a signalé JOUVE aux Assises Nationales sur l'Infarctus du myocarde. D'autres auteurs l'ont remarqué également pour des doses excessives.

- L'arrêt brusque du traitement ou l'irrégularité dans l'administration de la thérapeutique anticoagulante peuvent aboutir au même résultat. MATHIEU, REMY, PERNOT, METZ et LAGARDE ont observé à l'occasion de l'interruption du traitement au 6ème jour d'un infarctus du myocarde une hypercoagulabilité extrêmement marquée. Dans deux autres infarctus du myocarde, ces mêmes auteurs ont vu apparaître une thrombose au moment où l'injection d'héparine avait épuisé son effet alors que l'injection suivante n'avait pas été faite.

De son côté SAVY pense que l'obtention d'une action anticoagulante maxima et prolongée peut avoir comme conséquence une poussée d'hypercoagulabilité.

Il est possible que dans certains cas l'arrêt inopiné de la médication anticoagulante ne fasse que révéler la tendance hypercoagulante qui jusque là avait été masquée par le traitement. Il n'en est pas moins vrai qu'un traitement discontinu peut entraîner une instabilité humorale avec hypocoagulabilité puis hypercoagulabilité. C'est aussi l'opinion de FROMENT qui recommande d'éviter la marche "en dent de scie" de la coagulabilité et celle de GIRAUD qui condamne les traitements entrepris de façon hachée.

Il semble donc que ces accidents d'hypercoagulabilité réactionnelle peuvent être évités par un traitement correctement établi, c'est-à-dire des doses adéquates fixées pour chaque cas particulier par des examens biologiques et la continuation du traitement tant que persistera la tendance hypercoagulante.

INSUFFISANCE RENALE.

On a observé des cas d'insuffisance rénale aigüe au cours d'un traitement anticoagulant bien conduit chez des malades ne présentant aucun passé rénal. CELICE, PLAS, PELTIER et VIGNERON rapportent le cas d'un malade ayant présenté sans aucun prodrome au 4ème jour d'un traitement par l'héparine, un état comateux avec diminution brutale de la diurèse, en même temps que l'urée sanguine montait à 3 gr l5. La suspension immédiate du traitement entraîna une amélioration progressive et le malade pouvait être considéré comme guéri.

le 15ème jour.

LES ACCIDENTS TOXIQUES.

Ils sont très fréquents avec les héparinoïdes de synthèse et atteignent surtout le rein. Il faut veiller à leur survenue pour arrêter immédiatement la médication si l'on ne veut pas courir le risque de voir s'installer une insuffisance rénale grave par la suite. Il faut donc au cours du traitement pratiquer de fréquents dosages de l'urée sanguine et rechercher quotidiennement la présence de l'albumine urinaire et de cylindres dans le culot de centrifugation.

LES CHOCS.

Nous en arrivons maintenant aux chocs, qui, comme nous l'avons déjà dit, se caractérisent par leur grande rareté, mais aussi parfois par leur extrême gravité, puisque mortels dans certains cas. Il est d'ailleurs curieux de noter que les chocs mortels semblent ignorés des auteurs anglo-saxons qui n'en font pas mention.

Ces chocs imputables à l'héparine peuvent apparaître à différents stades du traitement anticoagulant.

- Accidents se produisant lors du premier contact du sujet avec l'Héparine.

Ils sont actuellement exceptionnels. Un malade de CHERNOFF atteint d'infarctus du myocarde, reçut 50 mgrs d'héparine injectée très lentement en deux minutes. Une minute après la fin de l'injection, apparition brusque de dyspnée, de cyanose, sueurs abondantes, picotements des yeux, chute de la pression artérielle avec pouls filant, brûlures des yeux et de tout le corps avec apparition rapide d'urticaire. Celui-ci persiste deux heures tandis que les autres manifestations s'estompent progressivement.

En France, COHEN rapporte un cas de mort survenue dans ces circonstances chez un coronarien.

- Accidents survenant au cours d'un traitement continu.

RICHARD rapporte le cas d'un de ses malades, mis à l'héparine pour infarctus du myocarde. Les injections étaient régulièrement faites et bien supportées, lorsque après la septième injection survint un choc qui se termina par la mort après un état crépusculaire de 24 heures.

- Accidents survenant au cours de la reprise d'un traitement interrompu transitoirement.

Dans certains cas la suspension d'une ou plusieurs injections au cours d'un traitement peut favoriser l'apparition de réactions. Ainsi deux malades de BROUSTET avaient vu leurs injections arrêtées momentanément pour des raisons diverses. La reprise du traitement héparinique entraîna une réaction très grave chez l'un, la mort chez l'autre.

Voici maintenant trois observations de chocs survenus dans de telles conditions.

Première observation (Dr NORRY - 1955)

Nous sommes appelés le 5 Juillet 1955 par le médecin traitant de Madame M., âgée de 60 ans, qui a fait quelques heures auparavant une symptomatologie typique d'infarctus du myocarde : douleurs thoraciques diffuses et strictives, extrêmement violentes, durant des heures ; température à 38° au bout de 12 heures ; et chute tensionnelle de 16-9 environ à 10-6 dans le même temps.

A l'auscultation, le coeur est sourd, régulier, accéléré aux environs de 100. L'E.C.G. ne fait que confirmer ce diagnostic par ailleurs évident en montrant des signes d'infarctus antérieur étendu.

La thérapeutique suivante est instituée : repos au lit et alimentation liquide ; Dolosal, Largactil et Phénergan intramusculaires pour calmer la douleur qui persiste ; Solucamphre et Syncortil par voie sous-cutanée ; 6 comprimés par jour de Neutraphylline-Aspirine-Phénobarbital ; 100 mgrs de Liquémine par voie intraveineuse toutes les 8 heures, dont l'administration est facilitée par la présence de la nièce de la malade qui est infirmière.

Les jours suivants, la malade s'améliore progressivement les douleurs cessent, la température revient à la normale ou presque (entre 37 et 37°4) en 4 à 5 jours, mais la tension artérielle reste basse ; cependant la malade se sent bien, et la thérapeutique anticoagulante est cessée au bout de 8 jours pour des raisons que nous ignorons.

Le 20 Juillet, nous sommes appelés à nouveau, cette fois par le remplaçant du médecin traitant actuellement en congé : quelques jours auparavant est apparue une tachyarythmie complète entraînant une certaine gêne thoracique et un mouvement fébrile aux environs de 38°. Nous apprenons que la malade a reçu alors une injection intra-veineuse de 50 mgrs d'Héparine Fournier, injection qui aurait déterminé au bout de quelques secondes un petit malaise passager.

A l'examen, la malade est en tachyarythmie complète à 160 ; l'E.C.G. confirme la fibrillation auriculaire et ne montre aucune modification des images d'infarctus. Il nous paraît alors nécessaire d'entreprendre un traitement digitalique (X gouttes par jour) pour essayer de réduire au moins la rapidité de l'arythmie complète : mais un tel traitement ne peut se concevoir que sous anti-coagulants. Aussi décidons-nous de reprendre le traitement héparinique dans les mêmes conditions qu'au début, en reprenant la Liquémine qui avait été parfaitement tolérée (nous avons - bien légèrement - mis sur le compte de la marque de l'héparine le petit malaise observé après injection intra-veineuse de 50 mgrs d'héparine Fournier).

Une injection de 100 mgrs de Liquémine intra-veineuse est donc pratiquée peu après notre départ, et la malade meurt subitement 2 à 3 minutes après l'injection, au cours d'un "malaise" semblable au précédent, mais infiniment plus dramatique.

Deuxième observation (due à l'obligeance de Monsieur le Professeur LENEGRÉ - 1951)

Madame D. Marcelle, âgée de 69 ans, entre dans le service le 1er mars 1951, avec le diagnostic d'infarctus du myocarde. Elle souffrait depuis 8 jours déjà de douleurs discontinues dans le bras gauche, sans horaire précis.

Le 28 Février, la malade, sortant du métro, est prise en cours de marche d'une douleur précordiale assez peu intense, s'accompagnant aussitôt d'une douleur très vive au niveau du bras gauche, douleur en étai, étreignant la partie inférieure du bras, s'étendant ensuite à l'avant-bras. Cette douleur s'est atténuée progressivement en plusieurs minutes avec la cessation de la marche.

La malade reprend sa marche : nouvelle douleur présentant les mêmes caractères mais avec une intensité moins grande. Cédation également avec l'arrêt de la marche.

Madame D. cependant ne suspend pas son activité peut aller travailler toute la journée sans que se reproduise la douleur.

Le 1er mars, c'est le matin, en faisant sa toilette, que la malade est prise brusquement d'un malaise avec sensation de perte imminente de la connaissance, sueurs froides, puis brusquement douleur violente du bras gauche, sensation de constriction au-dessus du coude, descendant progressivement dans l'avant-bras, vers la main. En même temps une impression de lourdeur du membre supérieur gauche, de roideur au niveau de la main. Douleur qui a persisté jusqu'à ce que

le médecin appelé ait fait deux injections de Dimorphine. La malade accuse également une douleur sous le sein gauche, avec sensation de piqures multiples à ce niveau. Mais l'importance attribuée par la malade à ce dernier symptôme semble s'effacer devant l'intensité de la douleur brachiale.

Examen clinique à l'entrée dans le service.

Coeur : R.R. à 80

Les bruits sont sourds.

Vaisseaux T.A. : 11-7,5

Les artères périphériques sont bien perçues et paraissent assez souples.

Veines : R.A.S.

Pas de douleur des mollets.

Foie : Sensiblement normal, perçu sur un travers de doigt sous le rebord costal.

Appareil pleuro-pulmonaire :

Percussion - auscultation R.A.S.

E.C.G. : En D1 et V2 : décalage supérieur du segment ST

En V1 V2 V3 V4 V5, aspect curviligne de ST au-dessus de la ligne iso électrique.

Conclusion : Infarctus antéro-septal récent avec extension vers le haut.

Rein : Oligurie

Culot urinaire : Cellules épithéliales

Très nombreux cristaux d'urate

Quelques cristaux d'oxalate

Rares leucocytes

Pas de germes visibles.

Sang : Urée : 0,65

Vitesse de sédimentation :
3 mm - 10 mm - 75 mm.

Numération : G.R. : 4 045 000

G.B. : 14 200

Hb : 80 %

Formule : P.N. : 83 %

L. : 2 %

G.L. : 12 %

M. : 3 %

ANTECEDENTS

Maladies d'enfance : rougeole, oreillons.

Réglée à 13 ans.

Ménopausée à 50 ans.

Depuis quelque temps : douleur débutant au creux épigastrique, irradiant vers le dos, les flancs et vers le haut.

EVOLUTION DANS LE SERVICE

Le 8 mars, la malade accuse des douleurs dans le bras gauche semblables à celles ressenties dans les jours qui ont précédé son infarctus, calmées par l'aspirine, et une douleur spontanée dans le mollet gauche, aussi entreprend-on le traitement anticoagulant : Tromexan, 3 comprimés par jour.

Le 9 mars, la malade signale des phénomènes parétiques au niveau de son bras gauche ainsi qu'une maladresse de la main gauche, et semble-t-il une diminution de la force musculaire. L'examen neurologique reste négatif. Rien ne permet de conclure à une migration artérielle.

Le 15 mars : la malade est prise hier après-midi de douleurs très vives au niveau des loges musculaires postérieures et externes des deux jambes, douleurs à type de crampe.

Cette nuit, la malade a présenté des phénomènes parétiques des deux mains, avec maladresse et peut-être avec diminution de la force musculaire : elle ne pouvait en effet tenir aucun objet.

Examen neurologique : aucun signe neurologique en foyer

réflexes ostéo-tendineux normaux des membres inférieurs

pas de signe de Babinski

réflexes ostéo-tendineux normaux des membres supérieurs.

Artères : indice oscillométrique :

Membre inférieur : 1/3 supérieur de jambe gauche : 2,5

1/3 supérieur de jambe droite : 2,5

Membre supérieur : partie moyenne du membre supérieur gauche : 2

partie moyenne du membre supérieur droit : 2,5

Le 16 Mars, 9 heures du matin : peu après une injection intra-veineuse d'héparine (Liquémine Roche) la malade se plaint de douleurs abdominales assez vives, on fait une injection d'atropine.

Cinq minutes plus tard : état de choc :

- respiration rapide superficielle
- cyanose de la face ++
- T.A. imprenable
- coeur : impossible à ausculter.

On fait aussitôt une Coramine et deux Pressyl + Oxygène.

Le pouls réapparaît en 3 minutes, la T.A. remonte à 8,5-6

On fait un quart d'heure plus tard une injection de Morphine,

dans la matinée : 250 cc de plasma

dans l'après-midi : 250 cc de plasma + 1 mg. d'adrénaline.

9 h 15		T.A. imprenable
9 h 30		8,5 - 6
10 h		8 - 6
10 h 20		9 - 7
10 h.45		7 - 5
16 h 45		8 - 6

Le 17 mars. Malade très fatiguée : T.A. 9 - 6

Du 17 mars au 5 avril :

La malade ne se plaint d'aucun trouble. Cependant la T.A. reste basse : 9,5 - 6,5.

Le Tromexan est continué (depuis le 8 mars) jusqu'au 10 mai.

On décide de lever la malade le 5 avril.

Le 14 avril :

En raison d'une hypercoagulabilité on reprend le traitement par l'héparine.

A 21 heures : 1ère injection d'Héparine (1cc de Liquémine Roche) intra-veineuse. Avant même la fin de l'injection réaction de la malade avec perte de connaissance pendant 10 minutes. On fait Coramine, Pressyl, Lobéline, Oxygène.

Le lendemain matin malade fatiguée, aucun trouble neurologique.

Le 10 mai 1951 :

La malade ne signale aucun trouble après le 15 avril. Le traitement anticoagulant a été poursuivi sans incident. La T.A. reste peu élevée : 9 - 6, mais l'état général est bon. Elle part en convalescence le 12 mai.

En conclusion : 1/ Infarctus antéro-septal

Sortie du service après cessation de tout signe fonctionnel.

Persistance d'une hypercoagulabilité marquée (test à l'héparine : 2")

2/ Deux collapsus après héparine I.V.

Troisième observation (Professeur MOUQUIN - 1956)

Mme P. Yvonne, âgée de 59 ans, entre dans le service le 21 mars 1956.

ANTECEDENTS

Aurait eu à l'âge de 12 ans un érythème noueux et des douleurs dans les genoux.

Scarlatine à l'âge de 14 ans.

Deux grossesses à 22 et 30 ans.

Troubles digestifs depuis l'âge de 18 ans, douleurs à type ulcéreux ; radio négative.

Aucun antécédent cardio-vasculaire.

Jamais de douleurs rétrosternales d'effort ni spontanées.

La patiente pouvait marcher rapidement dans la rue ou monter des escaliers sans être essouffée et sans souffrir.

Depuis une quinzaine de jours, elle était quelquefois réveillée la nuit et ressentait des fourmillements et un engourdissement dans la main gauche (et une fois une gêne rétrosternale spontanée ayant duré $\frac{1}{2}$ heure et irradiant dans les épaules).

Brusquement et pour la première fois le 18 mars 1956, la patiente qui marchait dans la rue à une allure normale a ressenti un malaise avec oppression, vertiges, bouffées de chaleur au visage et sueurs. Puis rapidement apparition d'une douleur rétrosternale médiane, très violente, irradiant dans le dos, les deux épaules, le bras et la main gauches, le cou et les mâchoires. A grand peine, la patiente peut rentrer chez elle et se coucher.

La douleur augmente d'intensité et le médecin appelé fait deux injections de morphine et prescrit de la Trinitrine. La malade présente plusieurs vomissements.

T.A., maximum 16 ; en temps normal : 13

Le lendemain persistait un malaise général et un endolorissement de la région rétro-sternale. Température : 39°

On fait un E.C.G. qui montre des signes de nécrose en V1, V2, V3, V4.

Un traitement anticoagulant est entrepris :

18.

19 mars Liquémine 100 mgrs :
20 mars " 200 mgrs : en 3 ou 4 fois
21 mars 1/4 de c. de Tromexan + 400 mgrs de Liquémine
+ 1 1/2 c. de Pindione.

Ce début de traitement par injections discontinues de Liquémine est très bien supporté.

A son arrivée à l'Hopital le 21 mars :

Température : 38°2

T.A. : 10 - 8

Dès son arrivée dans le service, on installe une perfusion continue de sérum glucosé contenant de l'héparine à la dose de 400 mgrs par jour, et l'on donne 1 1/2 comprimé de Pindione.

Le 22 mars, la malade va mieux, l'état de choc est atténué et la douleur a disparu.

La température reste à 38°2 et la T.A. à 10 - 5

A l'examen du coeur : Tachycardie

Bruits normaux

Pas de frottement : pas de bruit de galop.

Poumons, Foie : R.A.S.

Système nerveux : normal

Membres inférieurs : pas d'oedème.

Le 25 mars, à 1 heure du matin, la perfusion continue est arrêtée par suite d'ennuis techniques (ruptures de veines).

Le 27 mars : galop gauche. On décide de reprendre le traitement par l'héparine. La première injection déclenche un choc au bout de 10 minutes : sensation de mort imminente, pâleur de la face, nez pincé, refroidissement des extrémités. On fait Solucamphre, Coramine. La malade revient à un état normal en 12 heures environ. On arrête l'héparine après cette première injection.

Depuis le 3 avril, gêne précordiale persistante irradiant dans le coude, l'avant-bras, la main gauches, respectant l'épaule gauche. La T.A. est stable à 11-7, mais le pouls s'accélère à 100 le 4 avril.

A l'auscultation : rythme à trois temps par dédoublement de B1, évoquant un bruit de galop.

Le 6 avril 1956, on met la malade à la Dextrarine, une injection intra-veineuse par jour. Les premières injections sont parfaitement supportées puis brusquement la sixième injection entraîne un tableau de choc semblable au précédent, mais bien moins violent, car il ne dure que deux heures.

Actuellement la malade va bien et commence à se lever.

Après avoir pris connaissance de ces trois observations, où le choc était survenu lors de la reprise du traitement héparinique interrompu transitoirement, rappelons que MATHIEU signale deux autres circonstances d'apparition possible de réactions: lorsqu'une deuxième série d'injections d'Héparine est faite un laps de temps prolongé après un premier traitement, et lorsque l'on fait un traitement discontinu, recherchant l'effet lipotrope et anti-athéromateux de l'héparine par des doses faibles, faites une à deux fois par semaine.

Nous avons observé un choc survenu une demi-heure après la 32ème injection chez un malade mis au rythme de 3 injections par semaine de Liguémine 25 mgrs, les précédentes injections ayant été supportées parfaitement. Cet incident s'étant produit peu de temps après le choc mortel décrit dans notre observation N° 1, le traitement fut immédiatement arrêté, redoutant le pire.

Voyons maintenant quel peut être le mécanisme de ces accidents de choc.

Pour essayer d'expliquer l'origine de tels accidents, CHERNOFF, GOTZ et HAUCH avec CARYER et MATHIESON pratiquèrent des tests cutanés avec l'ampoule responsable, des ampoules de marques différentes, des extraits de protéines de boeuf ou de porc. Malheureusement ils n'aboutirent qu'à des résultats décevants qui n'entraînèrent aucune conclusion précise.

Par contre si l'on considère les circonstances dans lesquelles surviennent les réactions, on peut dans une certaine mesure expliquer la nature des accidents.

On a d'abord incriminé la présence d'impuretés dans les préparations ou l'intolérance de certains individus à l'Héparine. Certes, parmi les observations que nous avons rapportées, certaines datent du début de l'ère des anticoagulants, à une époque où les préparations n'avaient pas atteint le degré de purification auquel on est parvenu aujourd'hui. Et c'est peut-être la raison pour laquelle on observe très rarement actuellement des accidents lors du premier contact avec l'Héparine.

De même l'intolérance spontanée à l'héparine, si elle existe, doit être exceptionnelle pour la même raison. Et l'hypothèse émise par DE TAKATS, qu'il est le seul à défendre d'ailleurs, à savoir la possibilité d'un conflit humoral entre l'héparine introduite dans l'organisme et l'héparine endogène, est encore à vérifier.

Par contre il semble logique d'incriminer l'existence d'un "terrain allergique" chez les sujets réagissant à la première injection d'héparine. C'est le cas des malades de HAUCH, CARYER et MATHIESON, qui firent un choc très réduit avec des réactions semblables, conjonctivite, rhinite et dyspnée à forme d'asthme.

De même il paraît fort vraisemblable que certains malades puissent être sensibilisés par une première série d'injections et réagir ensuite lors de la reprise de la médication. C'est là certainement le mécanisme de la plupart des accidents observés actuellement. Le choc relaté dans nos trois propres observations obéit en tout cas à ce mécanisme, les réactions étant survenues lors de la première injection d'une nouvelle série. Les accidents peuvent alors être d'emblée dramatiques comme dans notre première observation alors que d'autres fois la sensibilisation peut être progressive, ce qui explique la progressivité des réactions qui s'accroissent à chaque nouvelle injection. Mais parler de sensibilisation implique la présence d'un antigène. Or l'héparine peut-elle être considérée comme un antigène ? Non lorsqu'elle est pure et ne contient pas de substance protéique. Par contre elle peut se comporter comme un haptène, antigène incomplet pouvant se combiner avec une substance protéique et donner des réactions antigéniques.

Certains auteurs, et parmi eux REED et LANSON nient cette propriété antigénique.

En tout cas, que les chocs observés soient d'origine allergique ou non, ce qu'il est important de considérer, c'est le terrain sur lequel ils surviennent et la façon dont est appliqué le traitement. Or le terrain est évidemment amoindri dans ses défenses du fait de l'affection, et si les injections d'héparine ne sont pas faites selon un rythme régulier, toutes les 4 ou 6 heures par exemple, il se produit des réactions brutales et répétées dans la coagulabilité sanguine. Celles-ci, jointes aux agressions de l'affection elle-même, entraînent de nouvelles agressions qui sollicitent itérativement le couple hypophyso-surrénalien, d'où un épuisement des réactions de défense de l'organisme. De ce fait, il est possible que la variation brusque de la coagulabilité lors de l'arrêt puis de la reprise du traitement soit à l'origine de certains des accidents graves que nous constatons parfois.

TRAITEMENT DES ACCIDENTS

Les accidents, une fois déclanchés, demandent certes un traitement. Mais comme il vaut mieux prévenir que guérir, on tentera, dans la mesure du possible d'éviter leur survenue. Cela revient à dire que l'on devra tenir compte de contre-indications possibles et "suivre" le traitement avec une technique parfaite.

En effet comme l'ont fort justement dit VIGNERON, CELICE et PLAS, il ne faut pas "oublier la juste proportion qui doit normalement exister entre les dangers propres à l'affection et le risque thérapeutique". Il faudra donc faire un bilan complet du malade que l'on désire mettre au traitement anticoagulant pour rechercher s'il n'existe pas une contre-indication.

On rejettera l'idée de faire des anticoagulants, outre au cours des affections hémorragipares, chez tout sujet présentant une insuffisance hépatique et dont le taux de prothrombine est abaissé. Toute cause de saignement local, intervention chirurgicale de moins de 48 heures, ulcère ou cancer digestif, colite hémorragique, interdit cette thérapeutique. Il en est de même d'une hypertension artérielle avec troubles néphrétiques. Un malade présentant ou ayant présenté des accidents vasculaires cérébraux ne devra pas être mis aux anticoagulants sous peine de voir survenir des accidents graves.

Avant d'entreprendre un tel traitement, il est nécessaire de connaître l'état de la coagulabilité sanguine. En effet une hypocoagulabilité rendrait ce traitement inutile et même dangereux.

Par ailleurs, il faut surveiller attentivement ses effets : pour cela nous disposons à l'heure actuelle de deux tests de grande valeur :

- La mesure du taux de prothrombine par l'épreuve de Quick. Le résultat s'exprime en pourcentage, le taux normal étant 100 %. Un pourcentage supérieur permet d'envisager l'emploi des anticoagulants. Tout chiffre compris entre 40 et 70 % de la normale, correspond à la "zone critique", inférieur à 40 %, il indique des risques hémorragiques.

D'après de TAKATS, le taux de sécurité de 30 % de prothrombine n'évite pas toujours la survenue de thrombose, d'autre part des hémorragies se produisent chez 6 à 8 % des malades maintenus à ce taux. WRIGHT et ses collaborateurs mettant des infarctus du myocarde aux anticoagulants dans le but d'éviter des complications thrombo-emboliques, observent

dans 6 % des cas des thromboses et dans 13 % des hémorragies. Autrement dit, dans certains cas le traitement était insuffisant, dans d'autres il dépassait son but.

- Aussi, partant du fait que le taux dit de sécurité n'était pas suffisamment sûr, SOULIER a mis au point un autre test, le test de tolérance à l'Héparine in vitro, décrit par WAUCH et RIDDICK en 1944, et qu'il a modifié. Joint au temps de Quick, ce test donne une plus grande sécurité dans la surveillance du traitement. C'est la comparaison des retards provoqués par des quantités connues d'héparine de la coagulation du sang du sujet avec celui d'un sujet normal. On est ainsi arrivé à la notion que le taux de prothrombine efficace pour chaque malade est celui qui donne un temps de tolérance à l'héparine double de celui du témoin.

Ces deux tests doivent être très fréquents, pratiqués tous les jours au début du traitement, puis deux fois par semaine, et enfin une fois par semaine tant que durera le traitement même s'il est poursuivi plusieurs années. C'est la seule garantie pour éviter nombre d'hémorragies.

Les hémorragies survenues au cours du traitement héparinique céderont la plupart du temps par l'arrêt du traitement, sinon il suffira de faire une injection intra-veineuse lente de 1 à 10 cc d'une solution de sulfate de protamine à 1 %, pour arrêter le saignement et ramener le temps de coagulation à la normale.

Quant aux hémorragies dues aux Dicoumarol et dérivés, elles sont bien plus inquiétantes. Outre l'arrêt immédiat du traitement on fera une injection parentérale de 20 mgrs de Vitamine K1, et si l'hémorragie revêt une certaine gravité, on adjoindra une transfusion sanguine de 150 à 200 cc que l'on répétera tous les jours jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie. On sait que celle-ci persiste plusieurs jours (2 à 3) jusqu'à l'élimination complète de l'anticoagulant.

Les accidents d'hypercoagulabilité réactionnelle seront évités par la prolongation du traitement anticoagulant tant que persistera une tendance hypercoagulante et par l'arrêt progressif de la médication. On sera dans certains cas dans l'obligation de poursuivre ce traitement plusieurs mois ou années, mais cela ne présente aucun inconvénient à condition de pratiquer les tests biologiques une fois par semaine.

On n'instituera pas un traitement anticoagulant si le sujet est dans des conditions telles que des accidents toxiques seraient possibles, en cas d'urée sanguine, par exemple, qui signe une atteinte rénale.

Quant aux chocs, s'ils surviennent lors du premier contact du sujet avec l'héparine, rien ne permet de les prévoir et,

malheureusement parfois, de les éviter. On n'aura que la ressource d'appliquer le traitement adéquat dans de telles circonstances s'il en est encore temps. Par contre, ceux que l'on pourra éviter sont les accidents déclenchés par la reprise d'un traitement interrompu depuis peu de temps. On veillera pour cela à ne pas interrompre un traitement, sauf cas de force majeure, ou de toutes façons à ne pas le reprendre connaissant les risques auxquels on s'expose.

Si l'on était dans la nécessité de le reprendre, il faudrait d'abord peser le pour et le contre, puis essayer de faire précéder l'injection d'héparine d'antihistaminique sans savoir d'ailleurs comment elle sera supportée. L'addition de Novocaïne à l'héparine essayée par certains ne semble pas avoir éliminé le risque de choc. Peut-être pourrait-on mâter la susceptibilité du sujet par des injections fractionnées et progressivement croissantes, comme l'a préconisé BESREDKA pour le sérum antitétanique, ou par des injections intradermiques ?

D'autre part, lorsque l'on recherche l'effet lipotrope et anti-athéromateux de l'héparine, on préférera la voie intradermique qui conserve au produit son action pharmacologique et évite les réactions de choc.

C O N C L U S I O N S

Si les anticoagulants rendent de réels services au cours du traitement des affections coronariennes, il ne faut pas oublier qu'ils exposent à des accidents parfois très graves. Aussi faudra-t-il toujours mettre en parallèle la gravité de l'affection et les risques de cette médication.

Les plus fréquents des accidents, les hémorragies, sont généralement bénins et doivent être évités par un traitement correctement établi et surveillé de très près par des examens de laboratoire fréquents et répétés. D'autres accidents, les chocs, parfois très graves seront évités dans la mesure du possible par un traitement continu et l'arrêt immédiat de la médication dès que le sujet présente le moindre signe d'intolérance.

On ne saurait être trop prudent lors de l'institution d'un traitement anticoagulant. Il sera formellement contre-indiqué chez les hépatiques, les sujets présentant des lésions hémorragipares ou du purpura, les hypertendus, les malades atteints de lésions vasculaires cérébrales. Aussi devra-t-on toujours avoir à la mémoire non seulement les bienfaits mais aussi les dangers des anticoagulants, en pensant qu'ils peuvent entraîner la perte d'un malade qui aurait pu guérir sans cette thérapeutique.

Et insistons une fois encore sur la nécessité absolue de la surveillance stricte du traitement ce qui implique une coopération étroite entre le praticien et le laboratoire. Aussi comme l'a écrit VITTORI, de Bastia, lors des Assises de Médecine, le traitement anticoagulant est impossible à réaliser actuellement dans les campagnes et difficile dans les villes. Il est surtout un traitement que l'on peut mettre en œuvre en milieu hospitalier.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. MOUQUIN

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ASSISES DE MEDECINE 1954-12, 1 et 2 - L'infarctus du Myocarde.

BEAUMONT J.L., COBLENTZ B., MAURICE P., CHEVALIER H. et
LENEGRE J. -

Indications et résultats du traitement anticoagulant dans l'angine de poitrine sévère.
Semaine des Hopitaux Paris 1952-28, p.1926.

BEAUMONT J.L., LENEGRÉ J. - La crase sanguine dans les thromboses des artères coronaires et pulmonaires.
Dédutions thérapeutiques. Revue d'Hématologie 1952 - 1.

BEAUMONT J.L., MAURICE P., CHEVALIER H., COBLENTZ B. et
LENEGRE J. -

Le traitement anticoagulant de l'infarctus du Myocarde. Semaine des Hopitaux Paris 1952- 28 p. 1917.

BEAUMONT J.L. et TARRIT A. - Les accidents hémorragiques survenus au cours de 1500 traitements anticoagulants - Le Sang 1955- 7 p. 680.

BRUZELIUS S. La Dicoumarine en clinique. Etude sur sa valeur prophylactique et thérapeutique dans le traitement de la thrombose et de l'embolie. Acta Chir. Scand. XCII suppl. C. 1945, p.219.

CAVIER R. Thérapie 1955 - 2, p.203

CELICE J. et PLAS F. Insuffisance et dangers de la thérapeutique anticoagulante. La Clinique 1955, p.801

CELICE J., PLAS F., PELTIER A. et VIGNERON F. - Accidents et contre-indications de la thérapeutique anticoagulante. Thérapie 1955-2, p.374

CHERNOFF A.I. Anaphylactic reaction following injection of heparin. The New Engl.Journ.Med.1950-242, p. 315-319.

COOLEY L.L., LAM C.R. The neutralization of heparin by protamin. Surgery 1948 - 24 - 97.

COTLOVE C., VORZIMER J.J. 1946. Cité par NICHOL et FASSET.

- DE TAKATS G. Heparin-tolerance test of clotting mechanism Sur.Gynec.Obst.1943-77-31-39.
- FACQUET J., WELTI J.J. et ETIENNE P. - Indications médicales des traitements anticoagulants. Thérapie 1955 - 2, p.327
- FARAUT H. Les accidents hémorragiques du traitement anticoagulant et leur prévention par la vitamine K. Thèse Paris 1952 n° 47
- FAVRE-GILLY J. L'Héparine. Vigot Edit.Paris 1951, in-16, 56 p.
- FAVRE-GILLY J., MALHO D., ITHIER S., COTTE J. et FROMENT R. Un anticoagulant de synthèse, la phényl indane dione; comparaison avec le dicoumarinyl acétate d'éthyle. Revue Lyonnaise Med. Janvier 1953.
- FOLEY W.T., WRIGHT I.S. Long term dicumarol therapy for cardiovascular disease. Am. J.Med.Sc. 1949, 217, 427
- GUILLEMAN P. La thérapeutique anticoagulante, son mode d'action, ses accidents et leur traitement. Revue du Praticien 1956, VI, p.1189
- GOTZ A. Severe spontaneous hypersensitivity to heparin. Ann.Intern.Med. 1951,35, 919-922.
- HAUCH E.W., CARYER H.M. et MATHIESON D.R. - Hypersensitivity to heparin. Proc.Mayo Clin.1952 - 27, 163-166
- JURGENS J. Antikoagulans "Sintrom" Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie 1956 C.V. I-II.
- LEROUX M. et JAMAIN B. - Propriétés anticoagulantes et utilisation thérapeutique d'un nouveau dérivé de la coumarine. Coumarine G. 23.350. Thérapie 1956 XI,1,p.15.
- MANGIERI C.N., ENGELBERT R., RANDALL L.O. Journ.Pharmacol. 1952-4 p.148-152
- MARTIN Charles Pour ou contre une thérapeutique anticoagulante dans l'infarctus du myocarde. Thèse Paris 1950 n°1000

- MARX R. Ther. Genev 1950 - 35, p. 2-11
- MATHIEU L., REMY M., PERNOT Cl., METZ J. et LAGARDE R.
Les Accidents et incidents non hémorragiques de l'héparinothérapie. Presse Médic. 63-49 p.1023
- MICHEL J.R. Considérations générales sur l'héparine. Etude de l'héparine-retard par voie intramusculaire. Thèse Paris 1951, n°90
- MOUQUIN M. La médication anticoagulante dans l'infarctus du myocarde et dans l'angine de poitrine. Semaine des Hopitaux 29-79 p. 4178
- NICHOL E.S., BOCHNER, BORG J.F., coll.- Sec. World Congress Cardiol. Washington 1954, p.90
- NICHOL E.S., BORG J.F. - Long term dicumarol therapy to prevent recurrent coronary artery thrombosis Circulation 1950 - 1, 1097-1103
- NICHOL E.S., FASSET D.W., An Attempt to forestall acute coronare thrombosis. Southern Med.J. 1947-40, 631.
- PUNDEL P. Traitement anticoagulant par l'héparine-retard. Presse Médicale 1948-57 p.1120
- REED C.I. et LAMSON R.W.- Héparine II investigations of possible antigenic action. Proc.Soc.exp. Biol. N.Y.1925 - 23 p. 656-698
- REICH C., EISENMENGER W. - Am.J.Med.Sc.1948-215-619, cité par SHIRLEY, SMITH et PAPP.
- RICKETTS C.R., WALTON K.W. - Brit.Journ.Pharmacol.Chemother 1953- 8 p.476
- SOULIER J.P. et LE BOLLOCK A.G. - Le test de tolérance à l'héparine in vitro dans le contrôle du traitement par la dicoumarine. Revue d'Hématologie 1950 - 5, 148-179
- SCHILLING F.J. Anticoagulants in myocardial infarction J.A.M.A. 1950, 143-9.
- WALTON K. Proc. Roy. Soc. Med. 1951, 44- 563

WRIGHT I.S.

The use of anticoagulants in the
treatment of diseases of the heart
and blood vessels.
Ann.Int.Med 1948 30-80

WRIGHT I.S., BECK D.F. and MARPLE C.D. - Myocardial
infarction and its treatment with
anticoagulants.
Lancet 1954 1/2 92-95.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - INTRODUCTION	1
II - LES INDICATIONS CORONARIENNES DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT ...	2
III - PRODUITS ANTICOAGULANTS	5
IV - LES ACCIDENTS	7
V - TRAITEMENT DES ACCIDENTS	21
VI - CONCLUSIONS	24
VII - BIBLIOGRAPHIE	25

